转录调控因子 Fox 的功能及分子机制研究进展

刘朝阳，高绘菊，牟志美，刘庆信*
（山东农业大学发育遗传学研究室，山东泰安 271018）

摘要：Fox（Forkhead box）蛋白家族有 19 个亚族，它们通过结合 DNA，激活或抑制目的基因的转录活性，同时还能参与细胞信号转导、细胞周期调控和新陈代谢的调节，在生物体发育及其成熟的组织器官中均能发挥重要作用，目前，有关 Fox 蛋白家族的功能及分子机制已逐步成为免疫学、遗传学、医学以及肿瘤学领域的研究热点。本文综述了 Fox 家族成员的命名及分类、蛋白结构及其 DNA 识别机制以及该家族成员如何参与 Hh，TGF-β/SMAD，MAPK，Wnt/β-catenin 和 IGF 信号通路的调控。Fox 家族可调控线虫的咽、果蝇的唾液腺以及哺乳动物的肝脏和眼睛等器官的发育，能够影响细胞周期，其家族成员 FoxA 可以和 CREB、GR 结合调控新陈代谢。不同物种的 Fox 家族成员个数存在差异，并且受到严格的进化选择。对其功能和分子进化机制进一步研究可为阐明生物的发育机理和人类疾病的防治提供新的思路。

关键词：Fox；转录因子；蛋白结构；分子机制；信号通路
中图分类号：Q966　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：0454-6296(2013)03-0312-11

Progress in functions and molecular mechanisms of the transcription factor Fox

LIU Zhao-Yang, GAO Hui-Ju, MU Zhi-Mei, LIU Qing-Xin* (Laboratory of Developmental Genetics, Shandong Agricultural University, Tai'an, Shandong 271018, China)

Abstract: Fox (Forkhead box) protein family has 19 subfamilies. The members of these subfamilies are able to bind DNA, activate or inhibit the transcriptional activity of target gene, and can participate in cellular signal transduction, cell cycle regulation and metabolism regulation. Meanwhile, they play a key role in the development of organisms and their mature tissues and organs. Nowadays, the study of the function and molecular mechanism of Fox is gradually becoming a research hotspot in the fields of immunology, genetics, medicine and oncology. In this review, we summarized the nomenclature, the classification and the protein structure of the Fox and its functions on signal transduction pathways including the Hh, TGF-β/SMAD, MAPK, Wnt/β-catenin and IGF. The Fox family can regulate the development of many organs, such as the pharynx of *Caenorhabditis elegans*, the salivary gland of *Drosophila melanogaster* and the liver and eye of mammals. Fox is able to affect the cell cycle, and FoxA can regulate the metabolism by binding with CREB and GR. The copy number of Fox varies in different species and is subjected to strict evolutionary selection. The further research on the functions and molecular evolutionary mechanisms of the Fox genes will shed new insights into understanding the developmental mechanisms of organisms and the prevention and treatment of human diseases.

Key words: Fox; transcription factor; protein structure; molecular mechanism; signal transduction pathway

转录因子是参与真核细胞转录调控的反式作用因子，是一类蛋白质分子。它们广泛存在于动植物细胞中,能够直接或者间接地与特异的顺式作用元件结合，从而调控基因的转录。Weigel 等(1989)通过染色体步移实验，从果蝇体内首次克隆出了一个对胚胎正常发育至关重要的叉头基因 *fork head* (*fkh*)，经验证该基因编码的蛋白定位于细胞核，是一种转录调节因子。*fkh* 在果蝇早期胚胎的两个末端结构中表达，其突变能够导致肠道外胚层部分同源转化。随后 Lai 等(1990)在大鼠的肝细胞中发现

基金项目：国家重点基础研究发展规划（“973”计划）项目(2012CB114603)；山东省海外高层次人才专项基金项目(72019)
作者简介：刘朝阳，女，1989 年生，山东聊城人，硕士研究生，研究方向为转录调控因子进化机制研究，E-mail：lzysdau@163.com
* 通讯作者 Corresponding author, E-mail：liuqingxin@sdau.edu.cn
收稿日期 Received：2012-12-02；接受日期 Accepted：2013-02-16

了转录因子 HNF-3A。Weigel 和 Jachile(1990)通过和果蝇的 Fkh 对比，发现它们在 DNA 的结合区域同源性高达 92%。后来，在小鼠、非洲爪蟾及线虫等多种物种中都发现了这类结构高度保守的转录因子，现在统一命名为 Fox (Forkhead box)。

研究发现，Fox 家族成员参与内皮细胞的分化，淋巴管的形成，心脏流出道的发育，黑色素细胞分化，皮肤色素沉着以及皮肤附属物(头发、指甲等)的发育等。它们还在免疫系统发挥重要作用，能够调节胸腺发育，影响免疫抑制以及自身免疫。此外 Fox 蛋白还调控一些基本的功能，比如细胞生长和增殖，且对肿瘤的发展和转移也有一定的关系(Maruyama *et al.*, 2011)。研究 Fox 转录因子的分子作用机制将为人类疾病、肿瘤的预防和治疗提供理论基础。本文对 Fox 转录因子的命名与分类、Fox 蛋白的结构、功能及其分子进化等方面进行了归纳总结。

1　Fox 转录因子的命名与分类

多种 Fox 基因家族的成员被克隆出来，但是不同的实验室根据其研究种系的不同而采用了不同的命名和归类方法。为了保证不同物种同源基因能够使用相同的名字从而可以更好地反映系统进化关系，2000 年 Fox 命名委员会提出了一种新的命名系统，并将其应用在小鼠和人类等脊索动物中(Kaestner *et al.*, 2000)。新命名法规定，用 Fox (Forkhead box)作为所有脊索动物 Forkhead 转录因子的根号(root symbol)，其命名原则为：Fox 后接一个字母来表示亚类，用数字表示每一个亚类中不同的蛋白质。而且，所有字母大写表示人类基因，比如 FOXA2；只有一个字母大写的为小鼠，比如 Foxa2；所有其他的脊索动物第一个字母以及代表亚类的字母大写，比如 FoxA2；在其后小写字母则表示的是来源于同一个复制基因的相同蛋白质，比如 Foxa4a 和 Foxa4b。新旧名称、GenBank 登录号、系统进化树以及其他相关信息可以登陆 http://biology.pomona.edu/fox/来查找。根据现有的命名法以及其 DNA 结合区的同源性，至今为止，Fox 家族已经被分为 19 个亚类(A~S)。

2　Fox 蛋白的结构

2.1　一级结构

同其他的转录因子一样，Fox 转录因子也含有 DNA 结合区和转录调节区。Fox 蛋白的 DNA 结合区域也称为“叉头区”，即 Forkhead domain (FHD)，含有 110 个左右的氨基酸，且该结合区域相当保守。有的 Fox 蛋白如 FoxA1，FoxA2，FoxA3 以及 FoxC1 等，在 FHD 区域的两端通常含有两个核定位信号(nuclear localization signal，NLS)，其中一个在 DNA 结合区 N 末端的 H1 区，另一个则在 C 末端的 W2 区。其中 N 末端的 NLS 没有太大的规律，但是 C 末端的核定位信号为经典的 NLS 基序，这一现象正说明了转录因子入核转运(nuclear import)机制的共同性。也有的 Fox 蛋白比如 FOXM1c，其 NLS 位于 C 端外侧。

与 DNA 结合区域相反，Fox 蛋白的转录调节区没有较为明显的特征，其序列间的保守性很差。一些 Fox 蛋白在这个区域含有某种氨基酸的富集，比如在 FOXP2 蛋白中含有 polyGln，在 FOXE1 或者 FOXL2 中有 polyAla 等。这些氨基酸大多数情况下还是比较稳定的，它们适度的改变能够呈现出多态性，但其强烈变化能够扰乱蛋白的功能，有的还能呈现出致病性。尽管这种短的重复序列在转录因子中很常见，但是这些低复杂度结构域(low-complexity domains)的功能至今还不十分清楚，有研究者猜测它们可能参与调节转录因子的活性(Caburet *et al.*, 2004)。

以 Foxc1 蛋白结构为例，从 N 端至 C 端依次为转录激活区、叉头区(FHD)、抑制区/磷酸化区以及转录激活区(Berry *et al.*, 2002)，在 FHD 区两侧分别有两个核定位信号。而 FoxO 蛋白分子则包含一个高度保守的 Forkhead 结构域(FHD)，在它的上游区域有个核定位信号(NLS)，一个核外运信号(nuclear export signal，NES)以及 C 末端区域的转录激活区域(Obsil and Obsilova, 2008)。

2.2　Forkhead 结构域(FHD)的三维特征

Burley 等(1993)采用 X 射线晶体学技术首次对 FoxA3 蛋白中与靶 DNA 结合的 Forkhead 区域进行了三维结构分析。结果表明，Forkhead 结构域包含 3 个 N-末端的 α-螺旋(H1，H2 和 H3)，3 个 β-螺旋(S1，S2 和 S3)以及 C 端区两个翼状的环(W1 和 W2)。这些结构的排列顺序为 H1-S1-H2-H3-S2-W1-S3-W2(Gajiwala and Burley, 2000)。他们把这种具有“螺旋-转角-螺旋”中心、两侧有两个环(或者翼状)的结构形象地比作成蝴蝶的形状，并且将这个结构命名为“翼状螺旋”。“翼状螺旋”蛋白也经常被称作是 Forkhead 蛋白的同义词(Lai *et al.*,

1993）。

Forkhead 结构域中有很大比率的氨基酸都没有发生改变，呈高度保守。在后来的研究中，通过 X 射线晶体学技术和核磁共振分光技术确定了多种 Forkhead 结构域的三维结构，通过比较分析发现，它们和 FoxA3 的结构很相似，仅在二级结构及拓扑排列上有着极小的差别（Obsil and Obsilova, 2008）。例如，研究发现 FOXO 家族在 Helix2（H2）以及 Helix3（H3）之间插入了一个 5 个氨基酸的序列，并形成一个额外的小环 H4，但是对整体的结构并没有影响（Weigelt *et al*., 2001）（图 1）。

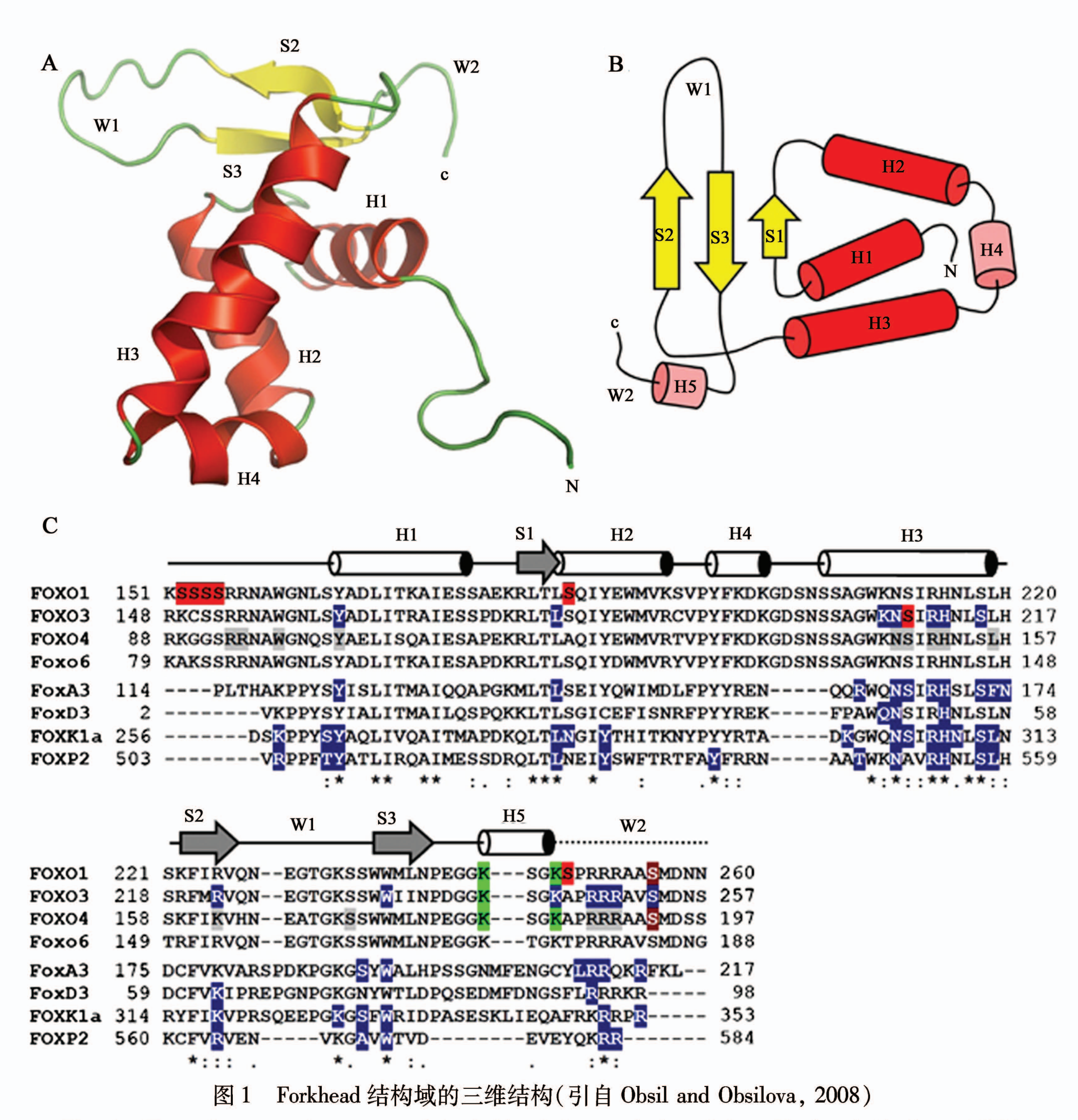


图 1 Forkhead 结构域的三维结构（引自 Obsil and Obsilova, 2008）

Fig. 1 Three-dimensional structure of the forkhead domain (adopted from Obsil and Obsilova, 2008)

2.3 Fox 蛋白 DNA 识别机制

Forkhead 结构域和特异序列相互作用主要包括 Helix3（H3）以及 DNA 双螺旋大沟之间的相互作用（Clark *et al*., 1993）。另外，Forkhead 蛋白 DNA 结合特异性很大程度上取决于 H2 和 H3 节点的可变区以及 W1 区和 W2 区，它们能够和 DNA 小沟碱基相互作用（Obsil and Obsilova, 2008）。所有的 FOX 蛋白都能够特异地结合 DNA 序列，但是不同的 FOX 蛋白其 DNA 结合区域的特异性及其与靶 DNA 相互作用的分子机制存在着差别。有的 Fox 转录因子可以激活基因的转录，而有的则可以抑制基因转录。先前的研究发现，Forkhead 可以以单体的形式结合 DNA，其 Forkhead 区域中通常含有一个约跨 15 ~ 17 bp 相对保守的不对称 DNA 结合区（Carlsson and Mahlapuu, 2002）。经鉴定得到了多种 Forkhead 蛋白的高亲和力结合位点，它们的结合基序基本符

合 5′-RYMAAYA-3′这一序列，其中 R 代表 A 或者 G，Y 代表 C 或者 T，M 代表 A 或者 C（Overdier *et al*.，1994；Pierrou *et al*.，1994）。后来在研究 FOXP2 与 DNA 的相互作用时发现一个非对称结合单元（asymmetric unit，ASU）由 6 个 FOXP2 分子与相应的双链 DNA 组成，其中有 2 个分子以单体的形式，另外 4 个分子则形成两个二聚体分别与 DNA 的两条链结合。在结构层面上来讲，FOX 结合序列为 5′-CAAATT-3′，由于与这一基序结合的氨基酸残基在该家族中相当保守，作者认为该结合模式可能在 Fox 家族中普遍存在（曹冬梅和卢建，2006；Stroud *et al*.，2006）。这些结合位点的确定表明了 Fox 转录因子在与 DNA 序列结合过程中具有某种程度的简并性，并且在确定转录因子以及 DNA 序列相互作用特异性方面具有重要的意义。

3　Fox 蛋白的主要功能

3.1　在信号转导途径中的作用

大量的研究结果表明，Fox 基因家族成员不仅是一类重要的转录因子，也是一类重要的信号转导分子，它能够作为末端效应器（terminal effectors）与细胞内多种主要的信号转导通路密切相关，在细胞的生命过程中发挥重要作用，尤其包括 Hh（Hedgehog）信号转导通路、TGF-β/SMAD（transforming growth factor-β/SMAD）转导通路、MAPK（mitogen-activated protein kinase）通路、Wnt/β-catenin 通路以及 IGF（insulin/insulin growth factor）通路。

3.1.1　参与 Hh 通路信号转导：Hh 通路是一个与胚胎发育调控相关的信号通路，与多种肿瘤的发生、发展密切相关。Hh 信号转导通路不仅在消化道胚胎发育进程中发挥重要作用，而且与人类消化道肿瘤及癌前病变有密切关系，主要有信号分子 Shh（Sonic hedgehog）、膜受体 patched（PTCH）、smoothened（Smo）、一些中间传递分子和核转录因子 Glis 组成。

许多 Fox 基因的表达依赖于该信号通路。脊索分泌的 Shh 可以在神经管的底板（floorplate）中诱导 *Foxa*2 的表达，而且 *Foxa*2 能够通过正反馈回路来维持 Shh 的表达（Hynes *et al*.，1997；Sasaki *et al*.，1997）。*Foxa*2 能够与 *Gli*2 基因调控区域结合，通过抑制 *Gli*2 的表达影响 Shh 信号通路（Mavromatakis *et al*.，2011）。Shh 可以激活 *Foxf*1 的转录，在 *Shh* 缺失的胚胎中，*Foxf*1 在肺、前肠以及骨节中均不表达（Mahlapuu *et al*.，2001）。*Foxf*1 基因在内脏间质表达，其表达减少可导致肺发育不全、右侧肺叶融合、食道器官变窄以及食管闭锁等。Shh 的信号通路缺陷也产生同样的表型。在前体节中胚层中 Shh 可诱导 *Foxc*2 和 *Foxd*2 表达（Wu *et al*.，1998；Furumoto *et al*.，1999）。在小鼠晶状体发育的过程中激活 Hedgehog 信号通路导致 *FoxE*3 的异位表达，扰乱正常纤维细胞的分化（Kerr *et al*.，2012）。

3.1.2　参与 MAPK 信号转导：丝裂原活化蛋白激酶（mitogen activated protein kinase，MAPK）级联反应途径在所有真核生物细胞中表达，是一组可被多种信号激活的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，而且在信号转导的过程中占据着相当重要的位置。MARK 经双重磷酸化激活后可参与细胞的多种生物活性，如调节基因转录，诱导细胞凋亡、调节细胞周期等。

研究表明，Fox 转录因子 FoxM1 在具有分裂活性细胞中表达，促使 Raf/MEK/MAPK 信号通路对 G_2/M 的调节作用（Ma *et al*.，2005），FOXM1 是 Raf/MEK/MAPK 信号通路在 G_2/M 调节时的效应器（Ma *et al*.，2010）。FoxM1 有两个亚型：FoxM1b 和 FoxM1c，其中 FoxM1c 可以在增殖细胞中广泛表达，其表达高峰期在细胞周期的 G_2/M 期，能够促进细胞进入 M 期。在线虫体内未活化的 Fox 蛋白 LIN-31 在核内与抑制性蛋白 LIN-1 结合，激活 RAS/MAPK 通路，能够使 LIN-31 磷酸化并且与 LIN-1 蛋白解离，从而激活靶基因的转录（Tan *et al*.，1998）。

3.1.3　参与 Wnt/β-catenin 信号转导：Wnt 信号转导途径可以分为决定细胞命运的经典途径和控制细胞运动及组织极性的非经典途径，它与许多恶性肿瘤的发生、发展密切相关。经典的 Wnt 信号转导通路是 Wnt 蛋白与 Frizzled（FZD）家族特异受体以及 LRP5/LRP6 辅助受体结合，促使细胞内信号转导，从而引起 β-连环蛋白（β-catenin）聚集的级联反应（杨莹等，2009）。Wnt/β-catenin 信号转导通路在生物进化中极为保守，从低等生物果蝇至高等哺乳动物，其成员都具有高度的同源性，它调节转录辅助因子 β-catenin 的稳定性并依赖 β-catenin 基因的表达。

研究表明，在性腺的发育过程中，Foxl2 可以与 Wnt4 相互作用，来共同维持其正常发育。*wnt*4 和 *foxl*2 突变会导致雌性小鼠中出现睾丸分化，睾丸小

管以及精原细胞的形成。另外在雄性小鼠中强制表达 *Foxl*2 则会损害睾丸小管的分化(Ottolenghi *et al*., 2007)。*Foxl*1 基因在胃肠道肿瘤的发生过程中也起到至关重要的作用，*Foxl*1 基因剔除导致小鼠肠上皮细胞过度增殖，胃肠道发育异常，这种肠上皮细胞的高度增殖与 Wnt/β-catenin 信号通路密切相关(Perreault *et al*., 2001, 2005; Myatt and Lam, 2007)。

3.1.4 参与 TGF-β/SMAD 信号转导：TGF-β 家族成员通过与两种类型的跨膜丝氨酸/苏氨酸激酶受体异源复合物结合，启动细胞反应。胞内信号蛋白 Smads 被受体激酶活化，形成异源蛋白复合物转移到核内，并与特定的 DNA 序列结合，调节转录，从而实现 TGF-β 对基因表达的调控。它具有广泛的生物学作用，比如调节细胞生长、分化、基质形成、机体免疫、损伤修复、肿瘤发生等，其中 Smads 蛋白家族是该信号通路中的关键成员。

TGF-β 在爪蟾 *Xenopus* 早期胚胎发育中起着关键作用。FoxH1 在爪蟾内胚层调控同源异型盒(homeobox)基因 *Mix*. 2 (Chen *et al*., 1996)，并且它能够在 TGF-β 通路中与 Smads 结合，并在发育的早期阶段表达，在介导 TGF-β 信号转导途径中发挥重要作用。TGF-β 还可以活化 Smads 与 FOXO 蛋白结合成复合物，并与生长抑制基因 *p21Cip*1 启动子结合，激活转录，该过程还受到 PI3K 负调控(Seoane *et al*., 2004)。

3.1.5 参与 IGF 信号转导：进化上高度保守的 IGF 转导通路在多种细胞进程尤其是在细胞及组织存活方面起决定性作用，IGF-1 (insulin-like growth factor-1)参与内耳(inner ear)的发育，在细胞存活及分化方面起到重要作用。小鼠胚胎中，*FoxM*1 能够控制细胞周期并能在神经前体细胞中修复 DNA，而且在胞质分离过程中扮演关键角色。研究表明在耳蜗(cochlea)中 IGF-1 能够抑制 *FoxM*1 的表达(Sanchez-Calderon *et al*., 2010)。线虫中 FoxO 家族转录因子 DAF-16 在 IGF-1 信号通路中能够作为下游靶分子发挥作用(Yen *et al*., 2011)，并在多种生命过程中充当着中心调节的作用，比如寿命、发育、脂肪储存、逆境抗性以及生殖等方面。最新研究显示，*FOXA*1 敲除能够导致 IGF-1 的诱导分化能力以及防止细胞凋亡的功能降低(Potter *et al*., 2012)。

3.2 在生物发育方面的作用

3.2.1 在低等生物发育中的作用：Fox 家族成员在生物的发育过程中起着至关重要的作用，目前在低等生物中的研究热点集中在 FoxA 家族成员在此过程中的地位。线虫作为一个简单并且极具吸引力的模式生物，Azzaria 等(1996)克隆得到秀丽隐杆线虫 *Caenorhabditis elegans pha*-4 基因，它与果蝇 *Drosophila fkh* 基因同源，在线虫咽的发育中起着关键作用。*pha*-4 基因突变，导致线虫咽细胞转化为中胚层，几乎所有的咽细胞特异表达基因都受到影响，表明在线虫中 *pha*-4 基因能够决定细胞命运(Gaudet and Mango, 2002; Chen and Riddle, 2008)。

近年来在果蝇中研究的重点在于 FoxA 蛋白 Fork head(Fkh)在其胚胎以及成虫唾液腺中的作用。果蝇 Fkh 蛋白在胚胎唾液腺的发育过程中起着至关重要的作用(Weigel *et al*., 1989; Kuo *et al*., 1996)，并且能够控制一些唾液腺特异表达的基因，比如 *sgs*1，*sgs*3 和 *sgs*4 (Lehmann and Korge, 1996; Mach *et al*., 1996; Lehmann *et al*., 1997; Roth *et al*., 1999)。在果蝇唾液腺中，同源异型蛋白 Sex combs reduced (Scr) 以及两个其他的协同因子 Extradenticle (Exd) 和 Homothorax (Hth) 可以激活 Fkh 的表达(Panzer *et al*., 1992; Henderson and Andrew, 2000)。Fkh 还充当着很多关键的角色，其中包括通过抑制凋亡基因 *reaper* 和 *hid* 来维持唾液腺细胞存活(Myat and Andrew, 2000; Cao *et al*., 2007)。另外 Fkh 能够在胚胎唾液腺形成早期阶段促进分泌细胞的形成，并且在后期阶段分泌细胞内陷尤其是顶端表面膜收缩时起着关键的作用(Myat and Andrew, 2000)；能够和唾液腺特异的 bHLH 蛋白 Sage 一起来调控两个下游基因 *PH*4*αSG*1 和 *PH*4*αSG*2，维持一个特有的唾液腺管腔(Abrams *et al*., 2006)；Fkh 还能控制其自身的表达，并且可以维持两个其他的唾液腺转录因子 CrebA 以及 Sage 的表达(Zhou *et al*., 2001; Abrams and Andrew, 2005; Abrams *et al*., 2006)。Maruyam 等(2011)利用全基因组分析的方法，研究了 Fkh 在唾液腺的维持以及功能方面的作用机制，发现 Fkh 在核内复制以及在早期胚胎中对目标基因的抑制作用，有 59% 的唾液腺表达基因受到 *fkh* 基因突变的影响。与线虫 PHA-4 不同的是，果蝇中 Fkh 对许多唾液腺表达基因的调控是间接的。

家蚕的丝腺和果蝇的唾液腺具有相似的发育调控机制。Mach 等(1995)首次克隆得到了家蚕 *Bombyx mori sgf*-1 (silk gland factor-1)基因序列，这也是第一个在家蚕体内克隆出来的属于 forkhead/

HNF-3 家族的基因。家蚕 SGF-1 可以调控丝胶-1（sericin-1）基因，编码丝素轻链（H-chain fibroin）基因，丝素重链（L-chain fibroin）基因以及丝素基因 *fhx/P25* 的转录（Mach *et al.*, 1995；Horard *et al.*, 1997）。但是该基因在家蚕中的研究远没有果蝇中的透彻。有关 *sgf*-1 基因在丝腺形成过程中的作用机制还有待于进一步研究。

近年来对鞘翅目昆虫赤拟谷盗 *Tribolium castaneum* 的研究亦是日益深入。Schroder 等（2000）首次克隆得到赤拟谷盗 *fkh* 基因同源基因 *Tc-fkh*，并发现 *Tc-fkh* 最先在胚胎卵黄核（yolk nuclei）中表达，随着胚胎发育在口道以及肛道原基中一直持续表达。赤拟谷盗中 *fkh* 基因的表达模式与果蝇不尽相同，对于目标基因的调控以及对赤拟谷盗发育过程的影响还不明确。

3.2.2　在哺乳动物发育中的作用：在生物原肠胚形成之后以及生物体整个的器官形成过程中，许多 Fox 转录因子参与了中胚层不同细胞群的命运决定，其表达也通常受制于那些起到决定作用的特定的组织或不同的细胞类型。同样地，许多在胚胎发育过程中控制形态发生及其分化的 Fox 因子也在生物体成熟阶段发挥其他的功能，比如控制糖类或者脂类代谢、应激反应以及维持能量平衡等等。各种小鼠基因敲除的结果也显示了 Fox 家族成员在生物体的发育以及多种器官的形成过程中所起到的至关重要的作用。

在 *Foxh*1 缺失的小鼠中，没有中线结构（midline structure），表现出节点损伤并且还导致前原条（anterior primitive streak, APS）、节点（node）、脊索中胚层（prechordal mesoderm）、脊索（notochord）或者内胚层（definitive endoderm）无法形成（Hoodless *et al.*, 2001；Yamamoto *et al.*, 2001）。*Foxa*2 能够控制胚胎中前肠、肝脏以及胰脏的发育，胚胎形成之后还能够参与胰岛素的分泌，其缺失表型与小鼠缺失 *Foxh*1 的表型极其相似，且在前原条及其附属物形成的途径中，*Foxh*1 作用于 *Foxa*2 的上游，这也说明了 *Foxa*2 的表达依赖于 *Foxh*1（Hoodless *et al.*, 2001）。

在 Fox 家族成员中，很多基因都能够参与眼睛的发育，比如 *Foxc*1，*Foxc*2，*Foxd*1，*Foxe*3 以及 *Foxg*1，这些基因突变会导致青光眼、视网膜以及虹膜发育异常等等。*Foxc*1 突变小鼠在出生时死亡，表现出脑积水、骨骼、眼睛、肾脏以及心血管缺陷，它和 *Foxc*2 对体节的发生有着关键的作用。*Foxd*1 和 *Foxd*2 能够参与肾脏的发育。也有的基因，比如 *Foxl*2 对卵巢器官的决定起到至关重要的作用（Lehmann *et al.*, 2003；Benayoun *et al.*, 2011）。总之，Fox 基因对生物体的发育过程起着极其重要的作用，基因敲除小鼠的研究对于人类疾病具有很好的参考价值。

3.3　在细胞周期调控方面的作用

酿酒酵母中，Fox 基因参与细胞周期调控并与其他基因形成了共同调控基因簇。其中 CLB2 基因簇中包含 33 个基因，它们都在有丝分裂早期达到转录高峰，其中包括 *CLB*1，*CLB*2，*SWI*5，*ACE*2，*Fkh*1 和 *Fkh*2 等对有丝分裂起重要作用的基因（Zhu *et al.*, 2000）。Fkh 蛋白是 CLB2 基因簇的转录因子。SIC1 基因簇在有丝分裂 M ~ G1 期内表达，*fkh*1 和 *fkh*2 突变也表现出对 SIC1 的异常调节。在哺乳动物中，FoxM1 在增殖细胞中表达，表达量受细胞周期的影响，进入 S 期后活性增高（Korver *et al.*, 1997）。FoxM1 还能够调控许多 G2 期特异的基因表达，对染色体稳定性（chromosome stability）起到非常重要的作用。FoxM1 缺失导致多效性细胞周期缺陷（pleiotropic cell-cycle defects），包括 G2 期延迟，染色体及胞质错误分离（Laoukili *et al.*, 2005），还会使 S 期 DNA 复制出现异常，从而出现多倍体。

Fox 家族中还有一个参与细胞周期调控的亚群就是 FoxO 亚家族，也是近年来研究比较多的一个家族。FoxOs 能够从能量、生长因子以及应激信号通路中整合信号从而调控细胞分化、细胞周期进程、细胞程序性死亡、细胞自噬、DNA 损伤修复以及清除活性氧等。另外有研究显示 FoxO 蛋白能够和多种辅因子（cofactors）相互作用（Postnikoff *et al.*, 2012）。FoxO 亚家族能够起到 G1 期阻滞、G2 期延迟、DNA 修复以及凋亡诱导的作用，因此在一定程度上，还能抑制肿瘤细胞的增长（曹冬梅和卢建，2006）。

3.4　在新陈代谢方面的作用

后生动物中许多在胚胎时期控制形态发生与分化的 Fox 基因在成熟个体中有着不同的功能，主要包括控制葡萄糖、脂质代谢以及能量平衡等代谢过程。现在研究比较多的是 FoxA，FoxC 以及 FoxO 亚家族。

研究发现，FoxA 的转录结合位点与 cAMP 应答元件结合蛋白（CREB）和糖皮质激素受体（GR）的结合位点相邻。肝细胞特异性因子 FoxA2 是 cAMP 和糖皮质激素介导的肝细胞特异性基因 *PEPCK*，

TAT 和 *IFFBP*-1 转录活化所共同必需，它能和两个广泛表达的依赖于激素的转录因子 CREB、GR 结合，在肝脏特定的代谢条件下调控糖异生作用。FoxA2 在空腹、饥饿以及糖尿病时，参与体内糖、脂的代谢调节，它能够降低肝脏甘油三酯含量，能够增加肝脏对胰岛素的敏感性，减少葡萄糖的产生从而维持血糖正常并显著降低血浆胰岛素的含量(Wolfrum *et al.*, 2004)。FoxA 蛋白能够参与肝脏、肺以及胰腺的新陈代谢(Kaestner, 2000; Costa *et al.*, 2001)。

FoxO 是生物体内能源物质代谢的重要调节的参与者，它们在维持体内血糖平衡中发挥着重要的作用。FoxO1 能够刺激糖异生途径的磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(PEPCK)以及葡萄糖-6-磷酸酶(G-6-Pase)的表达。FoxO 和 FoxC2 亚族在脂肪细胞中的作用和 FoxA 相似，都能够抑制脂肪细胞的分化。

3.5 在人类疾病方面的作用

研究成果显示，多种 FOX 基因的突变和人类遗传性疾病密切相关。其中 *FOXC*1，*FOXC*2，*FOXE*3 和 *FOXL*2 这 4 个基因突变能够导致眼部的发育异常(Carlsson and Mahlapuu, 2002; Lehmann *et al.*, 2003; Gersak *et al.*, 2004; Uda *et al.*, 2004; Laissue *et al.*, 2009; Uhlenhaut *et al.*, 2009)。*FOXP*3 以及 *FOXN*1 突变会引起免疫缺陷。*FOXO*3*a* 以及 *FOXL*2 异常造成卵巢功能早期衰退(Laissue *et al.*, 2009; Wang *et al.*, 2010)。*FOXG*1，*FOXP*1 和 *FOXP*2 突变会造成智力迟钝、孤独症以及语言失常等疾病(Lehmann *et al.*, 2003; Ariani *et al.*, 2008; Bahi-Buisson *et al.*, 2010; Horn *et al.*, 2010)。由 Fox 家族基因突变引起的遗传模式疾病没有一般的规律，与 FOXE1 以及 FOXN1 相关的疾病通常是常染色体隐性遗传，*FOXP*3 突变有关的综合症是 X 连锁隐性遗传。FOXC1 拷贝数的增加或者减少都可以导致眼睛发育异常，它能够通过增减基因的表达量来控制发育的时间，说明 Fox 基因表达水平的精准调控对正常发育起着至关重要的作用(Nishimura *et al.*, 2001; Lehmann *et al.*, 2003)。另外，Fox 因子的反常调节(deregulation)与恶性肿瘤转化过程有关。有学者提出，许多 Fox 因子可以是肿瘤抑制基因(tumour suppressors)，也可以是癌基因(oncogenes)(Benayoun *et al.*, 2011)。近期的很多研究也阐明了许多反常调节的机制，其中包括基因扩增(gene amplification)、体细胞突变(somatic mutation)或者位点后生重塑(locus epigenetic remodelling)等。

4 Fox 家族成员的分子进化

由于 Fox 基因在发育以及其他关键的生物进程中起着至关重要的作用，它们在进化过程中具有严格的进化选择，包括在它们的编码序列、基因位置以及顺式调控元件中。

Mazet 等(2003)对 Fox 家族进行了分子进化分析，发现 FoxJ，FoxL，FoxN 和 FoxQ 这几个亚类继续细分能够更加明确地反映脊椎动物和无脊椎动物的联系。在昆虫中缺少 FoxE，FoxI，FoxJ，FoxM 以及 FoxQ1 亚类，推测蜕皮动物中这些 Fox 基因亚家族缺失，在后口动物中这些亚类又进化产生。

*FOXL*2 在卵巢的发育及功能方面行使着不可缺少的作用，Cocquet 等(2003)选取了 10 个脊椎动物的 *FOXL*2 序列进行分析发现该蛋白的进化过程是在一个很强大的纯化选择下进行的。*FOXP*2 是发现的和人类语言能力相关的第一个基因，其突变会导致人类严重的发音困难，Enard 等(2002)利用黑猩猩(chimpanzee)、大猩猩(gorilla)、猩猩(orange-utan)、猕猴(rhesus macaque)以及老鼠(mouse)的 *FOXP*2 与人的 *FOXP*2 基因进行分析，发现 FOXP2 蛋白在这些哺乳动物中都高度保守，但是在人类 *FOXP*2 基因中，出现了两个氨基酸的变化，并猜测这两个位点上至少有一个可能存在功能，经过统计学分析发现在 FOXP2 的进化过程中，存在着一定的适应性进化(adaptive evolution)。FOXG1 在脊椎动物中起到决定前脑大小的重要作用，在对其进行进化研究之后发现，并没有证据证明脊椎动物 FoxG1 编码序列存在正选择压力(Bredenkamp *et al.*, 2007)。

目前，Fox 蛋白家族已经在酵母、果蝇、秀丽隐杆线虫、小鼠 *Mus musculus*、斑马鱼 *Danio rerio* 和人 *Homo sapiens* 等 108 个动物和真菌物种中被发现或者预测，并且已经有了 2 000 多个家族成员。经过总结发现并不是所有的物种都有相同数量的 Fox 成员。比如，在真菌中，黄曲霉 *Aspergillus flavus* 只有 1 个，但是在酿酒酵母 *Saccharomyces cerevisiae* 中却含有 4 个。在后生动物中，同样也发现了类似的现象，比如在线虫中含有 16 个，果蝇中含有 18 个，斑马鱼中有 49 个，而在人类体内则含有 50 个(Benayoun *et al.*, 2011)。这种有趣的数值多样性的现象在进化过程中如何产生，有待于进一步研究。

5 小结与展望

由于许多 Fox 家族转录因子能够参与多种信号通路，能够控制发育以及细胞发生过程的多个方面，并且和人类疾病密切相关，近年来对该领域的研究也成为了一个热点，并取得了许多令人鼓舞的结果。研究的热点集中在 FOX 因子的调控，主要是翻译后修饰以及它们在生理以及病理的影响上，这些也恰恰说明了该家族的复杂性以及重要性。目前已经明确 Fox 转录因子能够控制细胞发育以及细胞进程的多个方面，这也是该基因家族成员功能特殊化的结果。Fox 基因功能的缺失或者获得都能够改变细胞命运，促进肿瘤以及癌症的进程。在生物发育乃至癌症的过程中，Fox 家族的反调节起到关键性的作用，并且在癌症的干预治疗方面 Fox 蛋白能够作为直接或者间接的目标，且可作为预测和检测治疗反应的生物标记物。当前此方面的研究主要集中在 FoxA，FoxC，FoxM，FoxP 和 FoxO 中，它们都和肿瘤的产生以及某些癌症的进程相关。

Fox 转录因子家族成员功能的发挥涉及其与大量其他的转录因子的相互作用，且某些转录因子和 Fox 转录因子一样，在进化上从果蝇到人都保存下来，并且在功能上也呈现一定的保守性，因此研究这些相互作用转录因子在进化过程中如何产生以及获得具有重要的意义。目前我们正在对家蚕中该转录因子在其丝腺发育过程中的重要作用及其进化机制方面进行研究。另外，应当如何从认识基因向疾病的治疗方面过渡将成为研究热点。比如非胰岛素依赖糖尿病，即 2 型糖尿病，它的主要特征之一就是胰岛素抵抗，发病个体中 Foxa2 磷酸化产生细胞核排斥，从而造成 Foxa2 不能定位于细胞核，抑制了 Foxa2 的活性(陆明和刘丽梅，2011)。因此，如何开发能够抑制 Foxa2 磷酸化的药物达到治疗 2 型糖尿病的效果有待于进一步的研究。

随着对 Fox 家族的研究逐渐深入，加之生物学的快速发展以及新的实验技术的发明，将会有越来越多的 Fox 家族蛋白的作用机制被阐明，也将会为人类疾病的预防以及治疗方面起到关键作用。

参考文献(References)

Abrams EW, Andrew DJ, 2005. CrebA regulates secretory activity in the *Drosophila* salivary gland and epidermis. *Development*, 132(12): 2743 - 2758.

Abrams EW, Mihoulides WK, Andrew DJ, 2006. Fork head and Sage maintain a uniform and patent salivary gland lumen through regulation of two downstream target genes, *PH4alphaSG1* and *PH4alphaSG2*. *Development*, 133(18): 3517 - 3527.

Ariani F, Hayek G., Rondinella D, Artuso R, Mencarelli MA, Spanhol-Rosseto A, Pollazzon M, Buoni S, Spiga O, Ricciardi S, Meloni I, Longo I, Mari F, Broccoli V, Zappella M, Renieri A, 2008. FOXG1 is responsible for the congenital variant of Rett syndrome. *American Journal of Human Genetics*, 83(1): 89 - 93.

Azzaria M, Goszczynski B, Chung MA, Kalb JM, McGhee JD, 1996. A fork head/HNF-3 homolog expressed in the pharynx and intestine of the *Caenorhabditis elegans* embryo. *Dev. Biol.*, 178(2): 289 - 303.

Bahi-Buisson N, Nectoux J, Girard B, Van Esch H, De Ravel T, Boddaert N, Plouin P, Rio M, Fichou Y, Chelly J, Bienvenu T, 2010. Revisiting the phenotype associated with *FOXG1* mutations: two novel cases of congenital Rett variant. *Neurogenetics*, 11(2): 241 - 249.

Benayoun BA, Caburet S, Veitia RA, 2011. Forkhead transcription factors: key players in health and disease. *Trends in Genetics*, 27(6): 224 - 232.

Berry FB, Saleem RA, Walter MA, 2002. FOXC1 transcriptional regulation is mediated by N- and C-terminal activation domains and contains a phosphorylated transcriptional inhibitory domain. *J. Biol. Chem.*, 277(12): 10292 - 10297.

Bredenkamp N, Seoighe C, Illing N, 2007. Comparative evolutionary analysis of the FoxG1 transcription factor from diverse vertebrates identifies conserved recognition sites for microRNA regulation. *Dev. Genes Evol.*, 217(3): 227 - 233.

Caburet S, Vaiman D, Veitia RA, 2004. A genomic basis for the evolution of vertebrate transcription factors containing amino acid runs. *Genetics*, 167(4): 1813 - 1820.

Cao C, Liu Y, Lehmann M, 2007. Fork head controls the timing and tissue selectivity of steroid-induced developmental cell death. *J. Cell Biol.*, 176(6): 843 - 852.

Cao DM, Lu J, 2006. The structure and function of forkhead (Fox) transcription factor family. *Chinese Bulletin of Life Sciences*, 18(5): 491 - 496. [曹冬梅，卢建，2008. 叉头框(Fox)转录因子家族的功能与结构. 生命科学，18(5)：491 - 496]

Carlsson P, Mahlapuu M, 2002. Forkhead transcription factors: key players in development and metabolism. *Dev. Biol.*, 250(1): 1 - 23.

Chen D, Riddle DL, 2008. Function of the PHA-4/FOXA transcription factor during *C. elegans* post-embryonic development. *BMC Dev. Biol.*, 8: 26.

Chen X, Rubock MJ, Whitman M, 1996. A transcriptional partner for MAD proteins in TGF-beta signalling. *Nature*, 383(6602): 691 - 696.

Clark KL, Halay ED, Lai E, Burley SK, 1993. Co-crystal structure of the HNF-3/fork head DNA-recognition motif resembles histone H5. *Nature*, 364(6436): 412 - 420.

Cocquet J, De Baere E, Gareil M, Pannetier M, Xia X, Fellous M, Veitia RA, 2003. Structure, evolution and expression of the FOXL2

2387 – 2394.

Mach V, Takiya S, Ohno K, Handa H, Imai T, Suzuki Y, 1995. Silk gland factor-1 involved in the regulation of *Bombyx* sericin-1 gene contains fork head motif. *J. Biol. Chem.*, 270(16): 9340 – 9346.

Mahlapuu M, Enerback S, Carlsson P, 2001. Haploinsufficiency of the forkhead gene *Foxf1*, a target for sonic hedgehog signaling, causes lung and foregut malformations. *Development*, 128(12): 2397 – 2406.

Maruyama R, Grevengoed E, Stempniewicz P, Andrew DJ, 2011. Genome-wide analysis reveals a major role in cell fate maintenance and an unexpected role in endoreduplication for the *Drosophila* FoxA gene *Fork head*. *PLoS ONE*, 6(6): 1 – 15.

Mavromatakis YE, Lin W, Metzakopian E, Ferri AL, Yan CH, Sasaki H, Whisett J, Ang SL, 2011. Foxa1 and Foxa2 positively and negatively regulate Shh signalling to specify ventral midbrain progenitor identity. *Mech. Dev.*, 128(1 – 2): 90 – 103.

Mazet F, Yu JK, Liberles DA, Holland LZ, Shimeld SM, 2003. Phylogenetic relationships of the Fox (Forkhead) gene family in the Bilateria. *Gene*, 316: 79 – 89

Myat MM, Andrew DJ, 2000. Fork head prevents apoptosis and promotes cell shape change during formation of the *Drosophila* salivary glands. *Development*, 127(19): 4217 – 4226.

Myatt SS, Lam EW, 2007. The emerging roles of forkhead box (Fox) proteins in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 7(11): 847 – 859.

Nishimura DY, Searby CC, Alward WL, Walton D, Craig JE, Mackey DA, Kawase K, Kanis AB, Patil SR, Stone EM, Sheffield VC, 2001. A spectrum of *FOXC1* mutations suggests gene dosage as a mechanism for developmental defects of the anterior chamber of the eye. *American Journal of Human Genetics*, 68(2): 364 – 372.

Obsil T, Obsilova V, 2008. Structure/function relationships underlying regulation of FOXO transcription factors. *Oncogene*, 27(16): 2263 – 2275.

Ottolenghi C, Pelosi E, Tran J, Colombino M, Douglass E, Nedorezov T, Cao A, Foraboscon A, Schlessinger D, 2007. Loss of *Wnt4* and *Foxl2* leads to female-to-male sex reversal extending to germ cells. *Human Molecular Genetics*, 16(23): 2795 – 2804.

Overdier DG, Porcella A, Costa RH, 1994. The DNA-binding specificity of the hepatocyte nuclear factor 3/forkhead domain is influenced by amino-acid residues adjacent to the recognition helix. *Mol. Cell. Biol.*, 14(4): 2755 – 2766.

Panzer S, Weigel D, Beckendorf SK, 1992. Organogenesis in *Drosophila melanogaster*: embryonic salivary gland determination is controlled by homeotic and dorsoventral patterning genes. *Development*, 114(1): 49 – 57.

Perreault N, Katz JP, Sackett SD, Kaestner KH, 2001. Foxl1 controls the Wnt/β-catenin pathway by modulating the expression of proteoglycans in the gut. *J. Biol. Chem.*, 276(46): 43328 – 43333.

Perreault N, Sackett SD, Katz JP, Furth EE, Kaestner KH, 2005. *Foxl1* is a mesenchymal *Modifier of Min* in carcinogenesis of stomach and colon. *Genes Dev.*, 19(3): 311 – 315.

Pierrou S, Hellqvist M, Samuelsson L, Enerback S, Carlsson P, 1994. Cloning and characterization of seven human forkhead proteins: binding site specificity and DNA bending. *EMBO J.*, 13(20): 5002 – 5012.

Postnikoff SD, Malo ME, Wong B, Harkness TA, 2012. The yeast forkhead transcription factors fkh1 and fkh2 regulate lifespan and stress response together with the anaphase-promoting complex. *PLoS Genet.*, 8(3): e1002583.

Potter AS, Casa AJ, Lee AV, 2012. Forkhead box A1 (FOXA1) is a key mediator of insulin-like growth factor I (IGF-I) activity. *Journal of Cellular Biochemistry*, 113(1): 110 – 121.

Roth GE, Wattler S, Bornschein H, Lehmann M, Korge G, 1999. Structure and regulation of the salivary gland secretion protein gene *Sgs-1* of *Drosophila melanogaster*. *Genetics*, 153(2): 753 – 762.

Sanchez-Calderon H, Rodriguez-de la Rosa L, Milo M, Pichel JG, Holley M, Varela-Nieto I, 2010. RNA microarray analysis in prenatal mouse cochlea reveals novel IGF-I target genes: implication of MEF2 and FOXM1 transcription factors. *PLoS ONE*, 5(1): e8699.

Sasaki H, Hui C, Nakafuku M, Kondoh H, 1997. A binding site for Gli proteins is essential for *HNF-3β* floor plate enhancer activity in transgenics and can respond to Shh in vitro. *Development*, 124(7): 1313 – 1322.

Schroder R, Eckert C, Wolff C, Tautz D, 2000. Conserved and divergent aspects of terminal patterning in the beetle *Tribolium castaneum*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97(12): 6591 – 6596.

Seoane J, Le HV, Shen L, Anderson SA, Massague J, 2004. Integration of Smad and forkhead pathways in the control of neuroepithelial and glioblastoma cell proliferation. *Cell*, 117(2): 211 – 223.

Stroud JC, Wu Y, Bates DL, Han A, Nowick K, Paabo S, Tong H, Chen L, 2006. Structure of the forkhead domain of FOXP2 bound to DNA. *Structure*, 14(1): 159 – 166.

Tan PB, Lackner MR, Kim SK, 1998. MAP kinase signaling specificity mediated by the LIN-1 Ets/LIN-31 WH transcription factor complex during *C. elegans* vulval induction. *Cell*, 93(4): 569 – 580.

Uda M, Ottolenghi C, Crisponi L, Garcia JE, Deiana M, Kimber W, Forabosco A, Cao A, Schlessinger D, Pilia G, 2004. Foxl2 disruption causes mouse ovarian failure by pervasive blockage of follicle development. *Human Molecular Genetics*, 13(11): 1171 – 1181.

Uhlenhaut NH, Jakob S, Anlag K, Eisenberger T, Sekido R, Kress J, Treier AC, Klugmann C, Klasen C, Holter NI, Riethmacher D, Schutz G, Cooney AJ, Lovell-Badge R, Treier M, 2009. Somatic sex reprogramming of adult ovaries to testes by FOXL2 ablation. *Cell*, 139(6): 1130 – 1142.

Wang B, Mu Y, Ni F, Zhou S, Wang J, Cao Y, Ma X, 2010. Analysis of *FOXO3* mutation in 114 Chinese women with premature ovarian failure. *Reproductive Biomedicine Online*, 20(4): 499 – 503.

Weigel D, Jackle H, 1990. The fork head domain: a novel DNA binding motif of eukaryotic transcription factors? *Cell*, 63(3): 455 – 456.

Weigel D, Jurgens G, Kuttner F, Seifert E, Jackle H, 1989. The homeotic gene *fork head* encodes a nuclear protein and is expressed in the terminal regions of the *Drosophila* embryo. *Cell*, 57(4): 645 – 658.

Weigelt J, Climent I, Dahlman-Wright K, Wikstrom M, 2001. Solution

transcription unit. *Cytogenetic and Genome Research*, 101(3-4): 206-211.

Costa RH, Kalinichenko VV, Lim L, 2001. Transcription factors in mouse lung development and function. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*, 280(5): L823-L838.

Enard W, Przeworski M, Fisher SE, Lai CS, Wiebe V, Kitano T, Monaco AP, Paabo S, 2002. Molecular evolution of *FOXP2*, a gene involved in speech and language. *Nature*, 418(6900): 869-872.

Furumoto TA, Miura N, Akasaka T, Mizutani-Koseki Y, Sudo H, Fukuda K, Maekawa M, Yuasa S, Fu Y, Moriya H, Taniguchi M, Imai K, Dahl E, Balling R, Pavlova M, Gossler A, Koseki H, 1999. Notochord-dependent expression of MFH1 and PAX1 cooperates to maintain the proliferation of sclerotome cells during the vertebral column development. *Dev. Biol.*, 210(1): 15-29.

Gajiwala KS, Burley SK, 2000. Winged helix proteins. *Current Opinion in Structural Biology*, 10(1): 110-116.

Gaudet J, Mango SE, 2002. Regulation of organogenesis by the *Caenorhabditis elegans* FoxA protein PHA-4. *Science*, 295(5556): 821-825

Gersak K, Harris SE, Smale WJ, Shelling AN, 2004. A novel 30 bp deletion in the *FOXL2* gene in a phenotypically normal woman with primary amenorrhoea: case report. *Hum. Reprod.*, 19(12): 2767-2770.

Henderson KD, Andrew DJ, 2000. Regulation and function of *Scr*, *exd*, and *hth* in the *Drosophila* salivary gland. *Dev. Biol.*, 217(2): 362-374.

Hoodlessp A, Pye M, Chazaud C, Labbe E, Attisano L, Rossant J, Wrana JL, 2001. *FoxH1* (*Fast*) functions to specify the anterior primitive streak in the mouse. *Genes Dev.*, 15(10): 1257-1271.

Horard B, Julien E, Nony P, Garel A, Couble P, 1997. Differential binding of the *Bombyx* silk gland-specific factor SGFB to its target DNA sequence drives posterior-cell-restricted expression. *Mol. Cell. Biol.*, 17(3): 1572-1579.

Horn D, Kapeller J, Rivera-Brugues N, Moog U, Lorenz-Depiereux B, Eck S, Hempel M, Wagenstaller J, Gawthrope A, Monaco AP, Bonin M, Riess O, Wohlleber E, Illig T, Bezzina CR, Franke A, Spranger S, Villavicencio-Lorini P, Seifert W, Rosenfeld J, Klopocki E, Rappold GA, Strom TM, 2010. Identification of FOXP1 deletions in three unrelated patients with mental retardation and significant speech and language deficits. *Hum. Mutat.*, 31(11): E1851-E1860.

Hynes M, Stone DM, Dowd M, Pitts-Meek S, Goddard A, Gurney A, Rosenthal A, 1997. Control of cell pattern in the neural tube by the zinc finger transcription factor and oncogene *Gli*-1. *Neuron*, 19(1): 15-26.

Kaestner KH, 2000. The hepatocyte nuclear factor 3 (HNF3 or FOXA) family in metabolism. *Trends Endocrinol. Metab.*, 11(7): 281-285.

Kaestner KH, Knochel W, Martinez DE, 2000. Unified nomenclature for the winged helix/forkhead transcription factors. *Genes Dev.*, 14(2): 142-146.

Kerr CL, Huang J, Williams T, West-Mays JA, 2012. Activation of the hedgehog signaling pathway in the developing lens stimulates ectopic *FoxE3* expression and disruption in fiber cell differentiation. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 53(7): 3316-3330.

Korver W, Roose J, Clevers H, 1997. The winged-helix transcription factor Trident is expressed in cycling cells. *Nucl. Acids Res.*, 25(9): 1715-1719.

Kuo YM, Jones N, Zhou B, Panzer S, Larson V, Beckendorf SK, 1996. Salivary duct determination in *Drosophila*: roles of the EGF receptor signalling pathway and the transcription factors fork head and trachealess. *Development*, 122(6): 1909-1917.

Lai E, Clark KL, Burley SK, Darnell JEJr, 1993. Hepatocyte nuclear factor 3/fork head or "winged helix" proteins: a family of transcription factors of diverse biologic function. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90(22): 10421-10423.

Lai E, Prezioso VR, Smith E, Litvin O, Costa RH, Darnell JEJr, 1990. HNF-3A, a hepatocyte-enriched transcription factor of novel structure is regulated transcriptionally. *Genes Dev.*, 4(8): 1427-1436.

Laissue P, Lakhal B, Benayoun BA, Dipietromaria A, Braham R, Elghezal H, Philibert P, Saad A, Sultan C, Fellous M, Veitia RA, 2009. Functional evidence implicating FOXL2 in non-syndromic premature ovarian failure and in the regulation of the transcription factor OSR2. *J. Med. Genet.*, 46(7): 455-457.

Laoukili J, Kooistra MR, Bras A, Kauw J, Kerkhoven RM, Morrison A, Clevers H, Medema RH, 2005. FoxM1 is required for execution of the mitotic programme and chromosome stability. *Nature Cell Biology*, 7(2): 126-136.

Lehmann M, Korge G, 1996. The fork head product directly specifies the tissue-specific hormone responsiveness of the *Drosophila Sgs-4* gene. *EMBO J.*, 15(18): 4825-4834.

Lehmann M, Wattler F, Korge G, 1997. Two new regulatory elements controlling the *Drosophila Sgs-3* gene are potential ecdysone receptor and fork head binding sites. *Mech. Dev.*, 62(1): 15-27.

Lehmann OJ, Sowden JC, Carlsson P, Jordan T, Bhattacharya SS, 2003. Fox's in development and disease. *Trends in Genetics*, 19(6): 339-344.

Lu M, Liu LM, 2011. Research progress of relationship between forkhead transcription factor Foxa2 and glucose and lipid metabolism and diabetes mellitus. *Journal of Shanghai Jiaotong University*, 31(4): 497-500. [陆明, 刘丽梅, 2010. 翼螺旋转录因子 Foxa2 与糖脂代谢及糖尿病关系的研究进展. 上海交通大学学报, 31(4): 497-500]

Ma RY, Tong TH, Cheung AM, Tsang AC, Leung WY, Yao KM, 2005. Raf/MEK/MAPK signaling stimulates the nuclear translocation and transactivating activity of FOXM1c. *Journal of Cell Science*, 118(4): 795-806.

Ma RY, Tong TH, Leung WY, Yao KM, 2010. Raf/MEK/MAPK signaling stimulates the nuclear translocation and transactivating activity of FOXM1. *Methods Mol. Biol.*, 647: 113-123.

Mach V, Ohno K, Kokubo H, Suzuki Y, 1996. The *Drosophila* fork head factor directly controls larval salivary gland-specific expression of the glue protein gene *Sgs3*. *Nucl. Acids Res.*, 24(12):

structure of the DNA binding domain of the human forkhead transcription factor AFX (FOXO4). *Biochemistry*, 40(20): 5861-5869.

Wolfrum C, Asilmaz E, Luca E, Friedman JM, Stoffel M, 2004. Foxa2 regulates lipid metabolism and ketogenesis in the liver during fasting and in diabetes. *Nature*, 432(7020): 1027-1032.

Wu SC, Grindley J, Winnier GE, Hargett L, Hogan BL, 1998. Mouse *Mesenchyme forkhead* 2 (*Mf2*): expression, DNA binding and induction by sonic hedgehog during somitogenesis. *Mech. Dev.*, 70(1-2): 3-13.

Yamamoto M, Meno C, Sakai Y, Shiratori H, Mochida K, Ikawa Y, Saijoh Y, Hamada H, 2001. The transcription factor FoxH1 (FAST) mediates Nodal signaling during anterior-posterior patterning and node formation in the mouse. *Genes Dev.*, 15(10): 1242-1256.

Yang Y, Fu HF, Zhou XX, 2009. The wnt signal transduction pathway and the prevention of cancer. *China Prac. Med.*, 4(4): 246-247. [杨莹, 付贺飞, 周晓霞, 2009. Wnt 信号转导通路和肿瘤防治. 中国实用医药, 4(4): 246-247]

Yen K, Narasimhan SD, Tissenbaum HA, 2011. DAF-16/Forkhead box O transcription factor: many paths to a single Fork(head) in the road. *Antioxid. Redox Signal.*, 14(4): 623-634.

Zhou B, Bagri A, Beckendorf SK, 2001. Salivary gland determination in *Drosophila*: a salivary-specific, fork head enhancer integrates spatial pattern and allows fork head autoregulation. *Dev. Biol.*, 237(1): 54-67.

Zhu G, Spellmanp T, Volpe T, Brownp O, Botstein D, Davis TN, Futcher B, 2000. Two yeast forkhead genes regulate the cell cycle and pseudohyphal growth. *Nature*, 406(6791): 90-94.

（责任编辑：赵利辉）